Aus dem Pathologischen Institut der
Kliniken der Stadt Wuppertal
Direktor: Professor Dr. G.E. Schubert

ERFAHRUNGEN MIT DER NEUEN WHO-KLASSIFIKATION MALIGNER LUNGEN-TUMOREN VON 1981 AM UNAUSGEWÄHLTEN OBDUKTIONSGUT DER JAHRE 1971 BIS 1980

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Achim Brünger

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Pathologischen Institut der
Kliniken der Stadt Wuppertal
Direktor: Professor Dr. G.E. Schubert

ERFAHRUNGEN MIT DER NEUEN WHO-KLASSIFIKATION MALIGNER LUNGEN-TUMOREN VON 1981 AM UNAUSGEWÄHLTEN OBDUKTIONSGUT DER JAHRE 1971 BIS 1980

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Achim Brünger

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan:
gez: Prof. Dr. med. G. Arnold

Referent:
gez: Prof. Dr. F. Borchard

Korreferent:
gez: Priv.-Doz. Dr. Goeckenjan

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0082

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Bedeutung maligner Lungentumoren	1
1.2.	Histologische Einteilung maligner Lungentumoren	1
2.	MATERIAL UND METHODEN	4
3.	ERGEBNISSE	8
3.1.	Tumorvorkommen im Zeitraum von 1971 bis 1980	8
3.1.1.	Gesamtvorkommen	8
3.1.2.	Anteile der Frauen	9
3.1.3.	Veränderung des Sterbealters	10
3.2.	Häufigkeit der verschiedenen Tumortypen	11
3.2.1.	Verteilung im Zeitraum von 1971 bis 1980	11
3.2.2.	Einteilung nach Geschlecht	14
3.2.3.	Unterteilung nach Altersgruppen	16
3.3.	Differenzierungsgrad der Tumoren der Typen 1 und 3	17
3.4.	Lokalisation maligner Lungentumoren	18
3.4.1.	Häufigkeitsverteilung	18
3.4.2.	Verteilung bei den verschiedenen Typen	19
4.	DISKUSSION	20
4.1.	Tumorvorkommen	20
4.2.	Häufigkeit der Tumortypen	22
4.3.	Differenzierungsgrad der Tumoren	28
4.4.	Tumorlokalisation	29
4.5.	Beurteilung des Klassifizierungsschemas der WHO	31
5.	ZUSAMMENFASSUNG	39
6.	LITERATURVERZEICHNIS	41

1. EINLEITUNG

1.1. Bedeutung maligner Lungentumoren

Obwohl Agricola vom Schneeberger- und Joachimstaler Lungenkrebs schon im 16. Jahrhundert in seinem Buch " De Re Metallica " berichtet (Spencer 1977 Bd 2 S.777), zählte Adler 1912 erst 370 Fälle in der Weltliteratur (zitiert nach Eckert et al 1979). Heute sind dagegen maligne Lungentumoren in den Industrieländern die am häufigsten zum Tode führenden Tumoren bei Männern (Gütgemann et al 1976,Eckert et al 1979,Hort und Schmitt-Gräff 1979). In der Bundesrepublik Deutschland sterben jährlich etwa 20000 Männer an Lungentumoren - für das Jahr 1974 weist die Statistik der WHO (1977) 19361 Todesfälle nach. Die Morbiditäts- und Mortalitätsraten sind weiterhin steigend (Gütgemann et al 1976),die Behandlungsergebnisse dagegen noch in keiner Weise befriedigend.

1.2. Histologische Einteilung maligner Lungentumoren

Verlaufsstudien bei der chirurgischen,zytostatischen und radiologischen Therapie haben gezeigt,daß verschiedene Tumortypen hinsichtlich ihrer Ätiologie und Pathogenese, sowie ihres Wachstums,ihrer Metastasierung und damit auch hinsichtlich ihrer Prognose Unterschiede aufweisen (Hainau et al 1977,Mitrou und Fischer 1979,Hermanek und Gall 1979). Eine genaue histologische Klassifizierung ist daher notwendig,um die Erfolge der verschiedenen therapeutischen Maßnahmen vergleichen zu können.

Marchesani hat als erster im Jahre 1924 an Hand von 26 Lungenkarzinomen eine Einteilung in vier Gruppen auf-

gestellt (Eck et al 1969). Bald folgten weitere Einteilungen (Kreyberg 1962),insgesamt über fünfzig verschiedene. Wie im Jahr 1950 auf dem 5.internationalen Krebskongress in Paris scheiterten die Bemühungen um einen verbindlichen Einteilungsstandard an der ausgeprägten Individualität und Polymorphie der Geschwülste.

Karrer und Wurnig (1966),Hackl (1970) sowie Sobin (1972) stellten fest,daß bei 44 verschiedenen Klassifikationen zwei bis elf Karzinomgruppen mit 90 verschiedenen Typenbezeichnungen benutzt werden. Die sehr unterschiedliche Häufigkeitsverteilung vergleichbarer histologischer Typen führen sie auf die Verschiedenartigkeit der Klassifizierungen und Nomenklaturen zurück. Bei Durchsicht der verschiedenen Einteilungsschemata wird deutlich,daß es zu viele Bezeichnungen gibt,und daß mit einem Terminus technicus oft ganz unterschiedliche Vorstellungen verbunden werden. Salzer (1967,1971) spricht sogar von einem "Fiasko der Klassifizierung" und hält eine auch nur annähernd brauchbare Übereinstimmung in der histologischen Klassifizierung für unmöglich. Feinstein et al (1970), Bennett (1971) und Jacques et al (1980) weisen auf die großen Unterschiede hin,die bei der Klassifizierung von einem Präparat durch mehrere Pathologen auftreten (observer variability) und nicht zu vermeiden sind.

Um einen Ausweg aus dieser Lage zu schaffen,beschloß 1956 der "Executive Board of the World Health Organization" die Frage einer einheitlichen Geschwulstnomenklatur für sämtliche Organe zu überprüfen. Im Jahr 1958 wurde ein Referenzzentrum für Lungengeschwülste in Oslo unter der Leitung von Prof. L. Kreyberg eröffnet. Der Band mit den entsprechenden histo-

logischen Belegen der WHO-Nomenklatur wurde 1967 vorgelegt (Kreyberg 1967). In den USA wird auch eine Modifikation dieser Klassifikation benutzt (Matthews 1973). Im Jahr 1977 wurde eine revidierte Fassung der WHO-Klassifikation erarbeitet (Meeting on the histological classification of lung tumours,WHO,Geneva,24-28 October 1977). Die WHO-Klassifikation hat sich zwar bis heute noch nicht vollständig durchgesetzt,sie wird allerdings zunehmend angewendet (Hermanek und Gall 1979).

Die WHO versteht unter dem Begriff "lung tumours" alle primären malignen Lungentumoren. Sie ist sich darüber im klaren (Sobin 1972),daß der momentane Wissensstand noch nicht ausreicht,um alle primären malignen Lungentumoren in einer vollständig logischen,systematischen und endgültigen Weise einzuteilen. Es dürfte auch schwierig sein,alle Pathologen und Onkologen zufrieden zu stellen. Dennoch hat die WHO-Klassifikation ihre Feuerprobe bestanden (Uehlinger 1971).

Im Rahmen dieser Arbeit werden die Fälle von primären malignen Lungentumoren im Obduktionsgut des Pathologischen Instituts der Kliniken der Stadt Wuppertal aus den Jahren 1971 bis 1980 ausgewertet,histologisch untersucht und mit Hilfe der WHO-Klassifikation eingeteilt. Dabei sollen erste Erfahrungen mit der neuen WHO-Klassifikation,die vermutlich Ende 1981 oder Anfang 1982 erscheinen wird (Sobin,pers. Mitteilung 1981),gemacht werden.

2. MATERIAL UND METHODEN

Ausgewertet wurden die Berichte von 6586 Sektionen, die von 1971 bis 1980 im Pathologischen Institut der Kliniken der Stadt Wuppertal durchgeführt wurden. Ausgewählt wurden alle 346 Fälle von primären malignen Lungentumoren. Den Sektionsprotokollen wurden folgende Angaben entnommen: Alter,Geschlecht,Todesmonat,sowie Lokalisation des Karzinoms. Histologisch konnten 306 Fälle ausgewertet werden. Nicht berücksichtigt werden konnten die Fälle nach Lungenoperationen (Lobektomie) und einige Präparate,die zu autolytisch waren. Angaben über die Lage der Tumoren (peripher-zentral) waren nur selten vorhanden. Sie wurden deshalb ebensowenig genauer untersucht wie die wenigen Fälle mit eindeutigen Angaben von Narbenkarzinomen. Wo es notwendig und durchführbar war,wurden nachträglich von Paraffinblöcken erneut Schnittpräparate angefertigt. Soweit möglich erfolgte die Beurteilung bei mehreren Gewebsproben. Die histologischen Präparate wurden nach H.-E. und E.v.G. gefärbt. Auf andere Färbungen wurde weitestgehend verzichtet,da ihr zusätzlicher Aussagewert noch nicht eindeutig geklärt ist (Kreyberg 1971,Hermanek und Gall 1979).

Die histologischen Schnitte wurden gemäß den von der WHO aufgestellten Richtlinien untersucht (Kreyberg 1967,WHO 1977). Bei der Einteilung wurden die Abbildungen der WHO und die revidierte Fassung dieser Klassifikation (Meeting on the histological classification of lung tumours,WHO,Geneva,24-28 October 1977) berücksichtigt. Die neue Fassung sieht nur noch acht Typen von primären

malignen Lungentumoren (der Begriff "Bronchialkarzinom" wird vermieden) vor:

Typ 1 Plattenepithelkarzinom
Variante:
a Spindelzellkarzinom
Typ 2 Kleinzelliges Karzinom
a Haferzellkarzinom
b intermediärer Zelltyp
c kombiniertes Haferzellkarzinom
Typ 3 Adenokarzinom
a drüsiges Adenokarzinom
b papilläres Adenokarzinom
c broncho-alveoläres Adenokarzinom
d solides Karzinom mit Schleimbildung
Typ 4 Großzelliges Karzinom
Variante:
a Riesenzellkarzinom
b Klarzellkarzinom
Typ 5 Kombiniertes Adeno- und Plattenepithelkarzinom
Typ 6 Karzinoid
Typ 7 Bronchialdrüsenkarzinom
a adenoidzystisches Karzinom
b mucoepidermoides Karzinom
c andere
Typ 8 Andere.

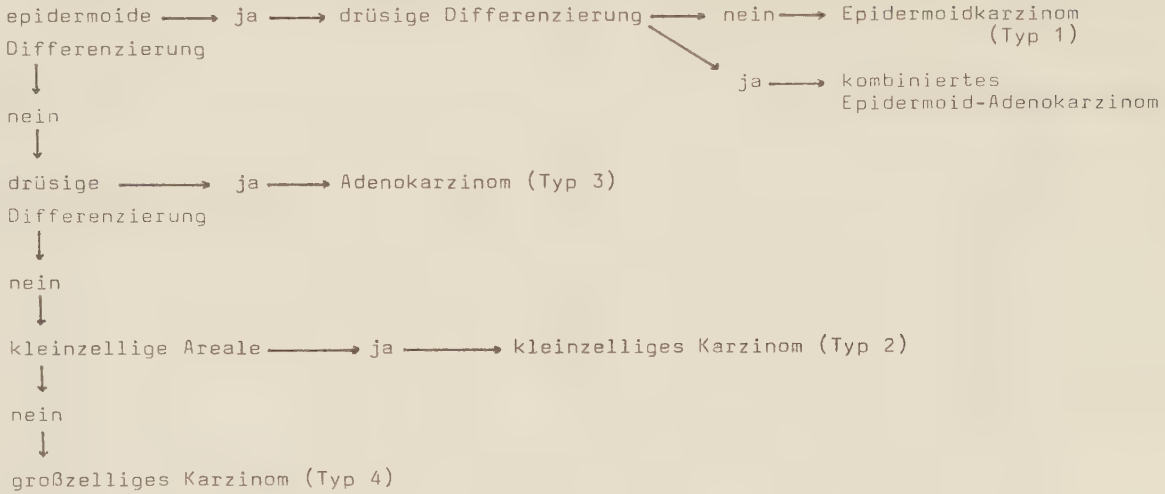
Die WHO-Richtlinien kennen neben der Typisierung (Typing) das "Grading" der Tumoren. Es beruht auf quantitativer und qualitativer Verminderung des Differenzierungsgrades des Lungentumorgewebes. Es ergeben sich folgende abnehmende Differenzierungsstufen (Kreyberg 1971):

A. Adenokarzinome,Plattenepithelkarzinome
B. Karzinoid
C. Tumoren mit schleimartigen Substanzen ohne erkennbare Drüsen oder drüsenartige Strukturen
C. Kleinzellige anaplastische Karzinome mit Untertypen
E. Tumoren ohne spezifische Klassifizierungsmöglichkeit.

Sobald irgendwo in einem Lungentumor ein Stück mit definierter Differenzierung gefunden wird - unabhängig von seiner Größe - ist dieses Stück für die Typisierung entscheidend. Undifferenzierte Gebiete werden für die Typisierung nur dann benutzt,wenn der gesamte Tumor keine differenzierten Gebiete aufweist. Falls zwei verschiedenartige Differenzierungen gleichen Grades gefunden werden, ist der Tumor als "kombiniert" einzuordnen. Außerdem können Tumoren als hoch differenziert,mäßig differenziert und gering differenziert (Grading) unabhängig von der Typisierung (Typing) eingeteilt werden (Kreyberg 1971).

Der Differenzierungsgrad wurde bei den Tumoren der Typen 1 und 3 bestimmt. Für das praktische Vorgehen zur Einteilung in die vier Haupttypen (Typ 1 bis 4) nach der WHO-Klassifikation läßt sich das in Abbildung 1 dargestellte Schema verwenden.

Abbildung 1: Schema zur Einteilung in die vier Haupttypen der malignen Lungentumoren nach der WHO-Klassifikation

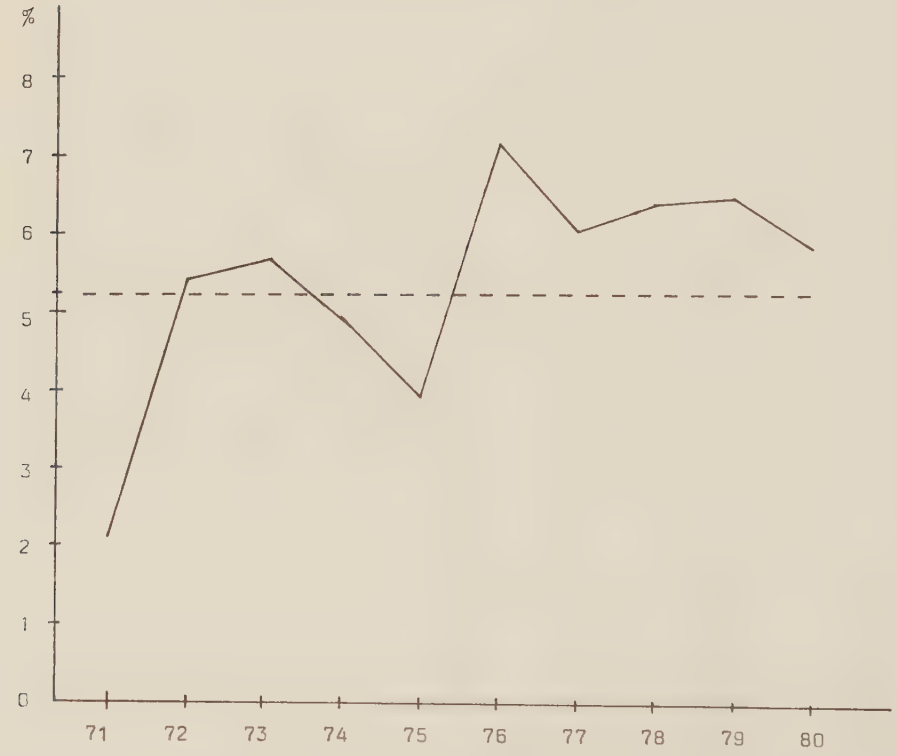


3. ERGEBNISSE

3.1. Tumorvorkommen im Zeitraum von 1971 bis 1980

3.1.1. Gesamtvorkommen

Abbildung 2: prozentuale Anteile von malignen Lungen - tumoren pro Jahr im Sektionsgut



Zeichenerklärung: - - - Durchschnitt 1971 bis 1980 : 5,25%

Die Auswertung beruht auf 6586 Sektionsprotokollen aus den Jahren 1971 bis 1980. Es wurden 346 primäre maligne Lungentumoren gefunden;das entspricht einer Häufigkeit von 5,25%. Aus den Angaben der Abbildung 2 wird ersichtlich,daß das Vorkommen von malignen Lungentumoren eine zunehmende Tendenz aufweist.

3.1.2. Anteile der Frauen

Von den 346 Patienten mit primären malignen Lungentumoren waren 280 männlich und 65 weiblich. In einem Fall ließ sich das Geschlecht nicht ermitteln.

Während des Untersuchungszeitraums wurden 1,4 mal

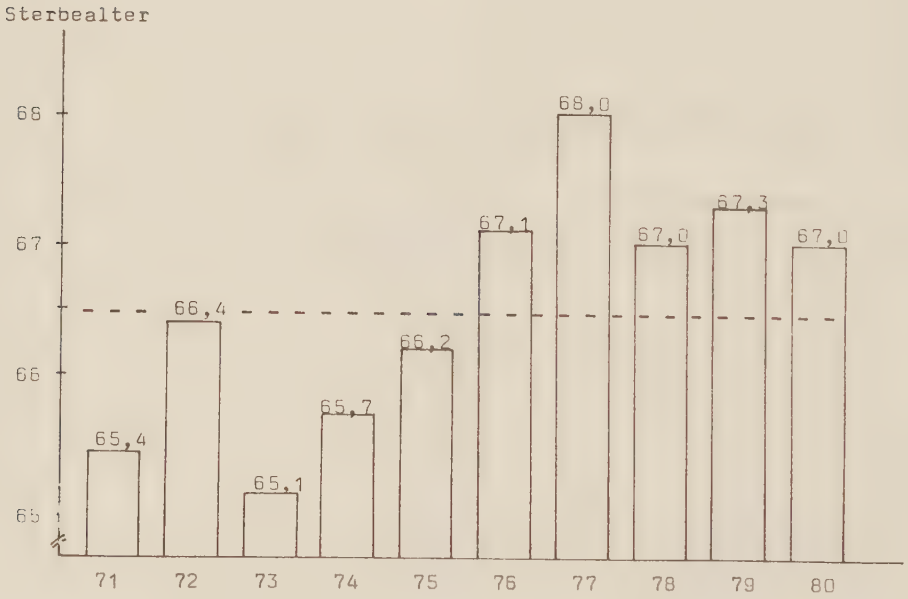
Tabelle 1: prozentualer Anteil der malignen Lungentumoren bei Frauen,Relation Männer zu Frauen

	Anteil Frauen in %	Relation Männer zu Frauen
1971	11,1	8,0 : 1
1972	18,9	4,3 : 1
1973	9,1	10,0 : 1
1974	23,5	3,3 : 1
1975	20,0	4,0 : 1
1976	18,6	4,4 : 1
1977	25,7	2,9 : 1
1978	17,5	4,7 : 1
1979	20,5	3,9 : 1
1980	18,9	4,3 : 1
71-80	18,8	4,3 : 1

häufiger Männer als Frauen obduziert. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, fanden sich primäre maligne Lungentumoren 4,3 mal häufiger bei Männern. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Sektionsfrequenz ergab sich ein Verhältnis von 3,1:1 (Männer zu Frauen).

3.1.3. Veränderung des Sterbealters im Zeitraum von 1971 bis 1980

Abbildung 3: durchschnittliches Sterbealter (in Jahren)



Zeichenerklärung: - - - Durchschnitt 1971 bis 1980 : 66,5 Jahre

Das durchschnittliche Sterbealter betrug 66,5 Jahre. Dabei lag das der Frauen mit 67,6 Jahren deutlich über dem der Männer,die im Durchschnitt 66,2 Jahre alt wurden. Abbildung 3 zeigt eine Verschiebung des Sterbealters während der Jahre 1971 bis 1980. Das durchschnittliche Alter war in den Jahren 1971 und 1973 so niedrig,da in diesen Jahren der Anteil der Frauen sehr niedrig war. 1977 war der Anteil der Frauen mit 25,7% am höchsten (Tabelle 1).

3.2. Häufigkeit der verschiedenen Typen

3.2.1. Verteilung im Zeitraum 1971 bis 1980

Die Typenverteilung im letzten Jahrzehnt zeigt Tabelle 2. Zur besseren Veranschaulichung wird der prozentuale Anteil der histologischen Typen graphisch dargestellt (Abbildung 4),und die Jahre 1971 bis 1975,sowie 1976 bis 1980 werden zusammengefaßt (Tabelle 3).

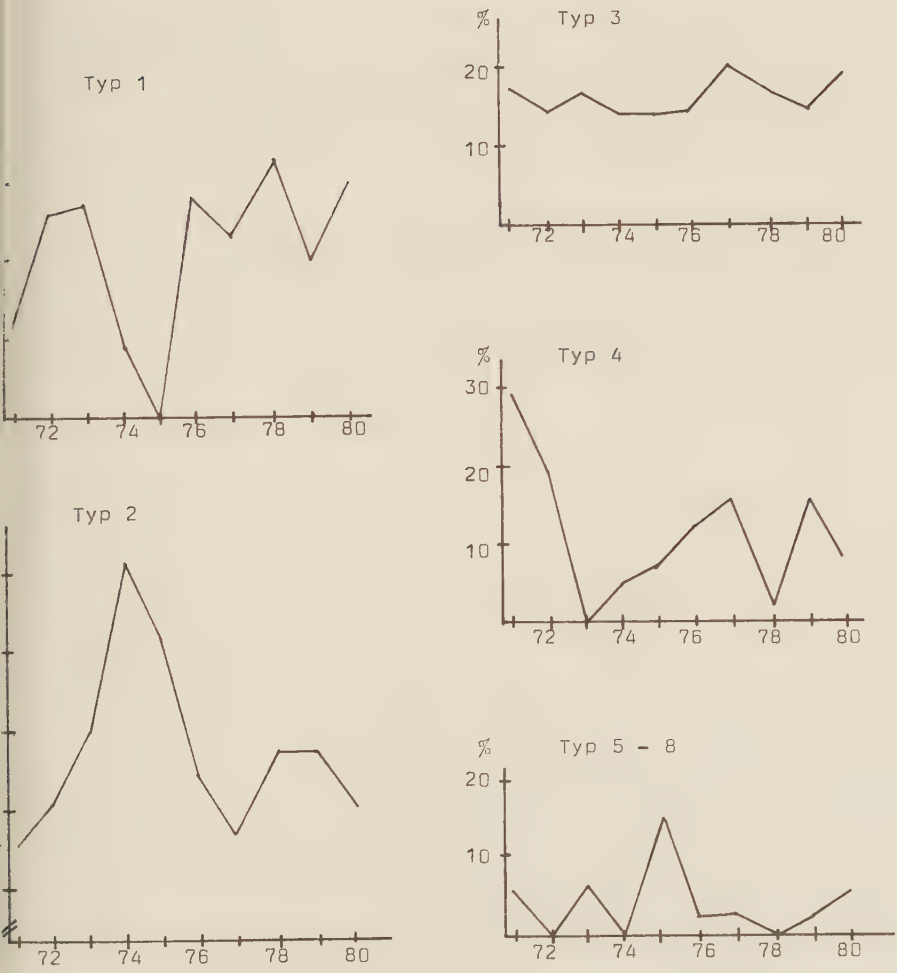
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der 306 malignen Lungentumoren

	Verteilung						
	prozentual						absolut
Typ	1	2	3	4	5	6-8	1-8
1971-75	17,4	51,4	15,6	11,0	3,7	0,9	109
1976-80	26,4	43,6	16,8	10,7	1,5	1,0	197
1971-80	23,2	46,4	16,3	10,8	2,3	1,0	306

Tabelle 2: Häufigkeit der verschiedenen Typen bei malignen Lungentumoren in den Jahren 1971 bis 1980 (Die Zahlen der Varianten 1a, 4a und 4b sind in den Hauptgruppen 1 und 4 enthalten)

Jahr	1	1a	2a	2b	2c	3a	3b	3c	3d	4	4a	4b	5	6	7a	7b	7c	8	1-8
1971	2	-	2	1	3	2	1	-	-	5	1	1	1	-	-	-	-	-	17
1972	7	-	1	-	10	3	-	1	-	5	1	1	-	-	-	-	-	-	27
1973	8	-	5	1	9	3	-	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1	30
1974	7	-	6	3	6	1	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	21
1975	-	-	1	7	1	1	1	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-	-	14
1976	11	-	2	8	8	5	1	-	-	5	1	3	-	-	1	-	-	-	41
1977	8	-	9	3	3	7	1	-	-	6	2	-	-	-	-	-	-	1	39
1978	13	1	11	2	6	7	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	40
1979	8	1	6	6	7	5	1	-	-	6	6	-	1	-	-	-	-	-	40
1980	11	-	7	3	5	6	-	-	-	3	1	-	2	-	-	-	-	-	37
71-80	71	2	50	34	58	40	5	5	-	33	13	5	7	-	1	-	-	2	306

Abbildung 4: prozentuale Anteile der Typen in den Jahren 1971 bis 1980



Auffällig ist die relative Zunahme von Plattenepithelkarzinomen und der Rückgang von kleinzelligen Karzinomen.

3.2.2. Einteilung nach Geschlecht

Die Klassifizierung basierte auf der Untersuchung des vorhandenen Gewebematerials von 306 histologisch gesicherten Primärtumoren. 19,3% dieser Präparate stammten von Frauen.

Aus Abbildung 5 geht hervor,daß bei beiden Geschlechtern Typ 2 dominiert und prozentual gesehen bei beiden gleich oft vorkommt. Dagegen tritt Typ 3 bei Frauen rela-

Abbildung 6: prozentualer Anteil der Frauen bei den vier Haupttypen nach der WHO-Klassifikation

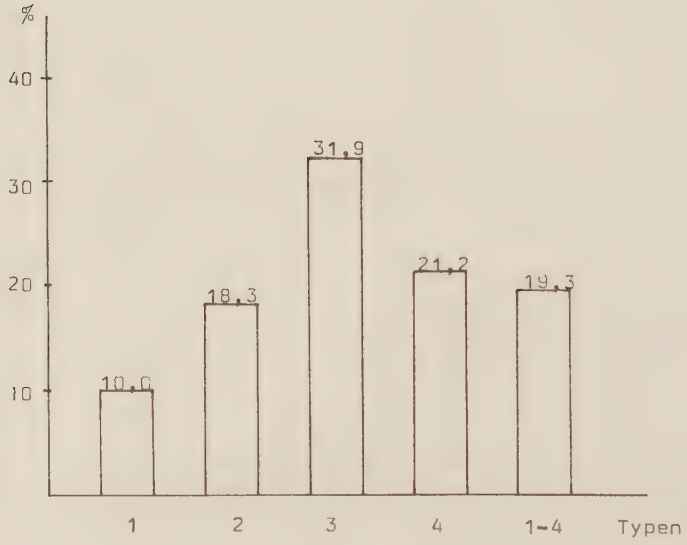
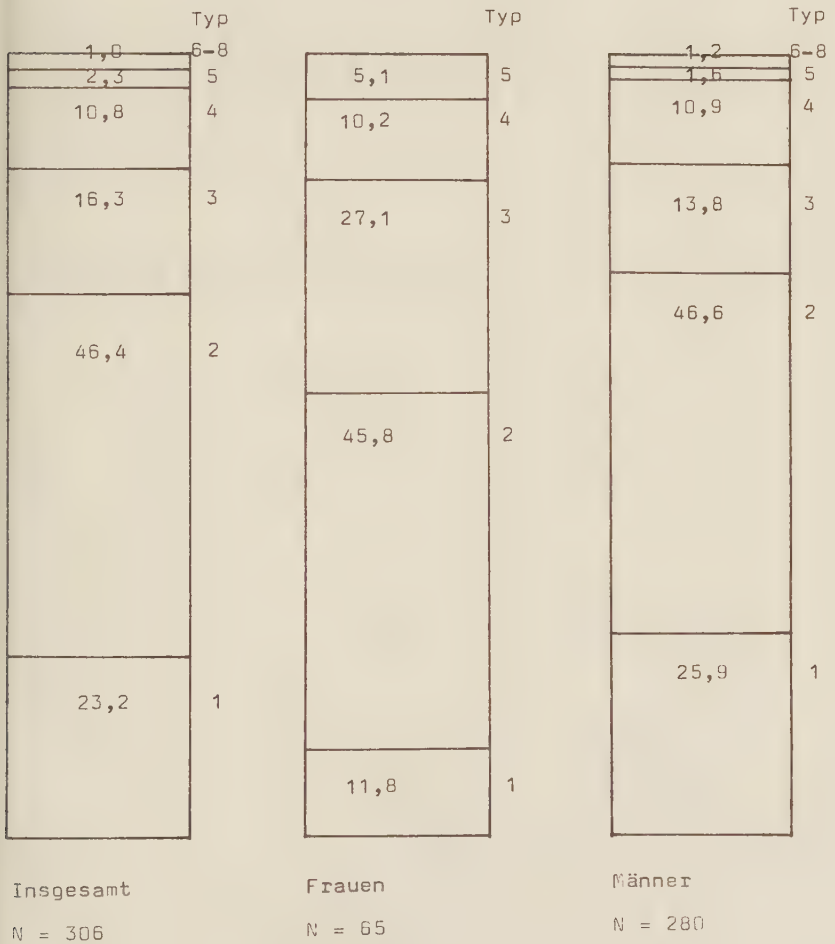


Abbildung 5: Typenverteilung bei malignen Lungentumoren
(Angaben in %)



tiv gesehen etwa doppelt so häufig und Typ 1 nur halb so oft auf wie bei Männern. Während Tumoren vom Typ 4 bei Frauen etwas seltener sind,wurden Tumoren der Typen 6 bis 8 bei ihnen nicht gefunden. Der prozentuale Anteil der Frauen an den vier Haupttypen der primären malignen Lungentumoren geht aus Abbildung 6 hervor.

3.2.3. Unterteilung nach Altersgruppen

Ausgewertet wurden die Angaben von 304 Primärtumoren. In zwei Fällen ließ sich das Todesalter nicht ermitteln.

Tabelle 4: Todesalter in Abhängigkeit von der histologischen Typisierung (Angaben in %)

Typ	1	2	3	4	1-4
< 49	4,3	8,3	12,5	6,1	7,6
50 - 59	5,8	15,9	12,5	18,2	13,8
60 - 69	34,8	36,6	31,3	15,2	32,9
70 - 79	43,5	37,2	31,3	51,9	39,1
> 80	11,6	2,1	12,5	9,1	6,6

Aus Tabelle 4 geht hervor,daß Todesfälle in frühem Alter besonders häufig bei Typ 3 und selten bei Typ 1 vorkommen. Die Tumoren von Typ 1 finden sich in der Hälfte der Fälle bei den über 70-Jährigen. Typ 2 wird bei Greisen selten gesehen. Das durchschnittliche Todesalter beträgt bei Typ 1:70,0 Jahre,bei Typ 2:65,9 Jahre, bei Typ 3:66,5 Jahre und bei Typ 4:63,8 Jahre. Die meisten Tumoren finden sich,unabhängig vom histologischen Bild bei Todesfällen im siebten Lebensjahrzehnt.

3.3. Differenzierungsgrad der Tumoren der Typen 1 und 3

Bei 71 Plattenepithelkarzinomen fanden sich in 31 Fällen Tumoren mit verhornenden Plattenepithelien und in 40 Fällen Karzinome ohne Verhornungszeichen. Hoch differenziert waren 11,mäßig differenziert 29 und gering differenziert waren 31 Geschwülste.

Von den 45 Adenokarzinomen der Typen 3.a und 3.b waren 7 hoch,18 mäßig und 20 gering differenziert.

Tabelle 5: Differenzierung der Tumoren von Typ 1 und Typ 3 (a und b)

Typ 1	↑ +	↑ -	= +	= -	↓ +	↓ -
Anzahl	4	7	15	14	21	10
Anteil (in%)	5,6	9,9	21,1	19,7	29,6	14,1

Typ 3	a ↑	a =	a ↓	b ↑	b =	b ↓
Anzahl	5	16	19	2	2	1
Anteil (in%)	11,1	35,6	42,3	4,4	4,4	2,2

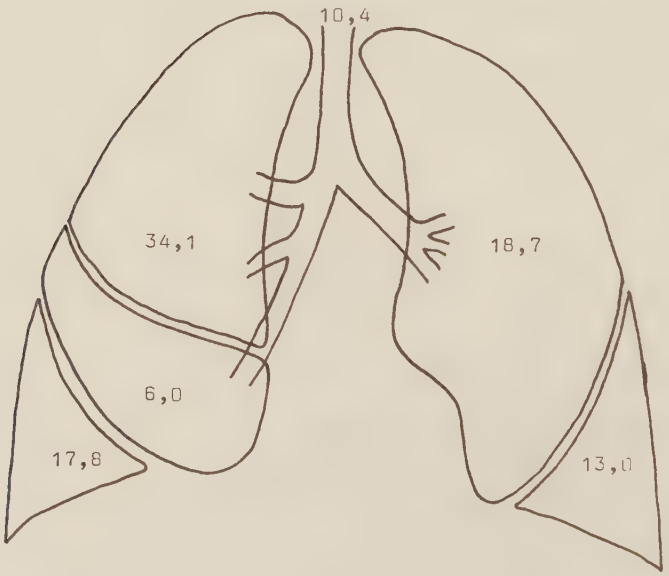
Zeichenerklärung: ↑ hoch differenziert
= mäßig differenziert
↓ gering differenziert
+ verhornend
- nicht verhornend

3.4. Lokalisation maligner Lungentumoren

3.4.1. Häufigkeitsverteilung

Präzise Angaben zur Lokalisation fanden sich in 331 Fällen. Bei der Lokalisation des Primärtumors überwogen die beiden Oberlappen. Insgesamt war die rechte Lunge fast doppelt so oft befallen wie die linke (Abbildung 7).

Abbildung 7: Lokalisation bei 331 Fällen von primären malignen Lungentumoren (Angaben in %)



3.4.2. Verteilung bei verschiedenen Typen

Tabelle 6: Lokalisation bei Primärtumoren der Typen 1 bis 4 (Angaben in %)

Typ	1	2	3	4	1-4
rechter Oberlappen	34,4	34,6	44,4	31,0	35,1
rechter Mittellappen	6,3	6,6	2,2	6,9	5,7
rechter Unterlappen	21,9	19,1	15,6	20,7	19,1
linker Oberlappen	9,4	18,4	22,2	20,7	17,0
linker Unterlappen	17,2	10,3	13,3	17,2	13,5
Stammbronchus	10,9	11,0	2,2	10,3	9,6

Bei Plattenepithelkarzinomen fällt die seltene Lage des Primärtumors im linken Oberlappen auf. Kleinzellige Karzinome finden sich nicht oft im Unterlappen der linken Lunge, Adenokarzinome bilden sich besonders häufig im Oberlappen der rechten Lunge, sehr selten dagegen im Stammbronchus und rechten Mittellappen.

4. DISKUSSION

4.1. Tumorvorkommen

Während der maligne Lungentumor in älteren Krebsstatistiken eine untergeordnete Rolle einnimmt,ist er in den letzten Jahrzehnten in den Vordergrund gerückt (Leschke 1957) und steht heute in der Bundesrepublik in der Spitzengruppe der sezierten Tumoren.

In Nordrhein-Westfalen geben die Sterbeziffern des Statistischen Landesamtes NRW einen guten Überblick über die Zunahme der Mortalität an malignen Lungentumoren. Im Jahr 1958 starben 3760 Männer an Lungenkrebs,1972 waren es 6230; das entspricht einer Zunahme von 65,7% (Hoppe 1974). Allerdings gab es,ebenso wie bei dem hier untersuchten Obduktionsgut,keine geradlinige Entwicklung.

Bei den Frauen gab es im Jahr 1958 570 Todesfälle mit Lungenkrebs,1971 waren es 887. Die Zuwachsrate betrug 55,6% und ist damit deutlich geringer als bei Männern.

Während des ganzen Untersuchungszeitraums lag der Anteil der Frauen konstant zwischen 12,2 und 14,0%. Auch die Ergebnisse unserer Untersuchung liegen - unter Berücksichtigung der geringen Anzahl - relativ konstant um einen Mittelwert und zeigen keinen klaren Anstieg im Untersuchungszeitraum. Allerdings liegt der Anteil der Frauen im eigenen Untersuchungsgut mit 18,9% wesentlich höher.

Im Gegensatz zu den Angaben des Statistischen Landesamt NRW und den hier gefundenen Ergebnissen zeigt sich über Jahrzehnte hinweg ein Trend zu einer überproportionalen Zunahme der malignen Lungentumoren bei Frauen. Während Schulte und Irlich 1977 bei der Geschlechtsverteilung von einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 10:1 bis 7:1 mit ständiger Verschlechterung zu Ungunsten der Frau sprachen,ergaben die Untersuchungen am Obduktions-

gut in Wuppertal ein Verhältnis von 4,3:1 (Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Sektionsfrequenz bei Männern und Frauen von 3,1:1),in Malmö von 3,2:1 (Berge und Toremalm 1975) und in einer Großstadt des Ruhrgebiets sogar schon von 3:1 (Päuser 1976 zitiert nach Schulte und Irlich 1977).

Für den Anstieg der Lungentumoren ist in erster Linie die verstärkte Luftverschmutzung durch Autoabgase und Industrieemissionen,Stäube und Tabakrauch,sowie radioaktive Substanzen verantwortlich. Daß gerade die Zunahme des Zigarettenrauchens mit Inhalieren eine klassische Signifikanz für die Zunahme der Lungenkrebserkrankungen aufweist,ist mittlerweile unbestritten. Etwa jeder 10. Raucher stirbt an einem malignen Lungentumor,dagegen nur jeder 220. Nichtraucher. Somit dürfte für den überproportionalen Anstieg von Lungenkrebs bei Frauen die Tatsache von entscheidender Bedeutung sein,daß in den letzten Jahrzehnten der Anteil der Raucherinnen stark gestiegen ist.

Genauso wie die Statistik aus NRW von 1952 bis 1972 (Hoppe 1974) zeigen die Untersuchungen aus Wuppertal von 1971 bis 1980 einen Anstieg des durchschnitttlichen Sterbealters. Eine Erklärung liegt darin,daß viele Karzinogene lange Einwirkzeiten benötigen. Außerdem werden mehr Lungentumoren erkannt und die Überlebenschancen vieler Patienten durch eine effektivere Therapie verbessert. Es ist auch zu berücksichtigen,daß die allgemeine Lebenserwartung gestiegen ist und dadurch mehr Krebskranke ein höheres Alter erreichen,bevor sie entweder an einer Folge- oder Begleiterkrankung des Lungentumors oder an einem anderen Leiden sterben.

Bei den Untersuchungen in Nordrhein-Westfalen und Wuppertal wurde bei Frauen ein höheres Sterbealter als bei

Männern ermittelt. Dafür ist unter anderem die unterschiedliche Häufigkeit der verschiedenen Tumortypen verantwortlich, auf die noch genauer eingegangen werden wird.

4.2. Häufigkeit der Tumortypen

Beim Vergleich der Zeiträume 1971-1975 und 1976-1980 (Tabelle 3) ist eine Häufigkeitsverschiebung zum Plattenepithelkarzinom hin zu verzeichnen. Die vermeintliche Zunahme an Plattenepithelkarzinomen ist wahrscheinlich durch eine bessere Qualität der Schnitte aus den Jahren 1976-1980 bedingt. Die älteren Schnitte waren häufig von schlechter Qualität und konnten nicht immer ersetzt werden. Die typischen Merkmale der Plattenepithelkarzinome waren schwieriger zu erkennen, und eine Verwechselung mit kleinzelligen Karzinomen war eher möglich. Das erklärt teilweise den geringen Anteil der Tumoren des Typ 1 in dieser Arbeit.

Ein Vergleich mit anderen Studien, die nicht auf der WHO-Klassifikation basieren, ist kaum möglich, da die jeweils benutzten Typenzahlen und die Zuordnungskriterien für die einzelnen Typen unterschiedlich sind (Hackl 1970). Wichtig ist noch, daß bei der WHO-Klassifikation der Differenzierungsgrad für die Einteilung entscheidend ist. Bei den meisten anderen Klassifikationsschemata ist der im Präparat am weitesten verbreiteste Tumortyp für die Einteilung maßgebend.

Einschränkend ist noch festzustellen, daß ein Vergleich von Operations- oder Biopsieproben mit Autopsiematerial ebenfalls problematisch ist, weil sich das Untersuchungsgut unterscheidet. So finden sich im Biopsiematerial großzellige Karzinome nur sehr selten, da sie in der Regel in der Lungenperipherie lokalisiert und so einer

Biopsie nicht zugänglich sind. Ebenso leuchtet ein,daß im Biopsie- und Resektionsmaterial das Plattenepithelkarzinom sehr häufig vorkommt,weil es relativ gut operativ zu behandeln ist. Dagegen werden kleinzellige Karzinome,die operativ schlecht zu therapieren sind,viel seltener gefunden. Reinilä und Dammert (1974) fanden bei Biopsieuntersuchungen eine Relation von Typ 1 zu Typ 2 von 3,4:1 und bei Autopsieuntersuchungen von 0,9:1. Tumoren von Typ 5 sind im Autopsiegut häufiger,da auftretende Autolyseprozesse zu einer Auflösung epidermoider Zellverbindungen führen und so auch Adenokarzinome vortäuschen können (Kreyberg 1972).

Somit ist ein aussagekräftiger Vergleich nur mit anderen Autopsiestudien möglich,die auf der WHO-Klassifikation beruhen. Es ist immer zu berücksichtigen,daß die "observer variability" und die Qualität des Untersuchungsmaterials auf die Ergebnisse großen Einfluß haben. Dadurch erklären sich zum Teil große Abweichungen,die sich bei der Literaturdurchsicht feststellen lassen. Hürzler (1972) fand bei acht Autoren für den Typ 2 Häufigkeitsangaben zwischen 9 und 40%.

In der Literatur lassen sich kaum Studien finden,in denen ausschließlich Autopsiematerial untersucht und die WHO-Klassifikation benutzt wurde. So ist ein Vergleich am ehesten mit der Arbeit von Schulze (1974),bei der 14 Sektionsstatistiken mit über 9000 Fällen aus der Weltliteratur aus den Jahren 1940-1961 zusammengestellt wurden,und mit der Arbeit von Haupt und Fuchs (1966) möglich. Der Anteil der Plattenepithelkarzinome betrug bei diesen beiden Untersuchungen 34,8% (18,0-54,0%),bzw. 38,2%; der Anteil der kleinzelligen und großzelligen Karzinome zusammengenommen 54,5% (25,3-76,4%),bzw. 54,6% und der An-

teil der Adenokarzinome 10,6 (5,0-16,3%),bzw. 7,1%. Die Ergebnisse aus Wuppertal liegen mit 23,2%, 57,2% und 16,3% in der gleichen Größenordnung. Der Anteil der Plattenepithelkarzinome ist hier niedriger,da - neben der schon erwähnten Autolyse - alle Sektionsfälle mit operativ behandelten Lungentumoren nicht ausgewertet wurden, und Plattenepithelkarzinome häufiger als kleinzellige Karzinome operativ therapiert werden (Hermanek und Gall 1979). Vielleicht ließen sich deshalb weniger Plattenepithelkarzinome finden,da die WHO-Richtlinien hier strikt angewendet wurden (Jacques et al 1980).

Kleinzellige Karzinome kommen in Untersuchungen am Sektionsgut generell häufiger vor,da sie sehr schnell wachsen und oft erst bei der Autopsie diagnostiziert werden.

Auffällig ist der höhere Anteil an Adenokarzinomen. Eine Ursache ist in der in letzter Zeit mehrfach beobachteten Zunahme des broncho-alveolären Karzinoms,das zur Gruppe der Adenokarzinome gehört,zu sehen (Hackl 1973,Vincent et al 1977).

Bei der Betrachtung des prozentualen Anteils von Frauen bei den verschiedenen Tumortypen fallen der geringe Anteil bei Typ 1 und der große Anteil bei Typ 3 auf.

In der Literatur findet sich eine ähnliche Verteilung mit einem noch höheren Anteil an Adenokarzinomen bei Frauen (Tabelle 7).

Während Typ 2 sowohl bei Männern als auch bei Frauen vorherrscht,liegt bei Männern Typ 1 an zweiter Stelle, bei Frauen dagegen Typ 3. An dritter Stelle folgt dann bei Männern Typ 3 und bei Frauen Typ 1.

Tabelle 7: Relation Männer zu Frauen
(nach Tumortypen)

Typ	Schulze 1974	Hermanek u. Gall 1979	eigene Ergebnisse
1	23,4 : 1	>9,0 : 1	9,0 : 1
2	11,4 : 1	≈5,7 : 1	4,5 : 1
2 + 4	8,2 : 1	≈6,6 : 1	4,1 : 1
3	1,7 : 1	≈1,5 : 1	2,1 : 1
4	5,7 : 1	≈9,0 : 1	3,7 : 1
1 - 4	9,4 : 1	---	4,3 : 1

Auch Schulze (1974) beobachtete bei der Durchsicht von 3852 Fällen bei Frauen am häufigsten kleinzellige Karzinome,danach Adeno- und an dritter Stelle Plattenepithelkarzinome. Neueren klinischen Untersuchungen zufolge ist das Adenokarzinom bei Frauen sogar der häufigste Tumortyp (Larsson 1973,Conti und Kapanaci 1978). Vincent und Mitarbeiter (1977) beobachteten ebenfalls eine Zunahme der Adenokarzinome;allerdings stieg ihre Zahl bei Männern stärker als bei Frauen.

Der Grund für den in der Literatur und auch in dieser Untersuchung dokumentierte überproportionale Anteil der Frauen bei Adenokarzinomen ist noch nicht geklärt. Adenokarzinome gehören nicht zu den als "Reizkrebse" (Typ 1,2, 4) geltenden Formen,die vorwiegend bei Männern auftreten (Schulze 1974). Der wichtigste Reiz,das Zigarettenrauchen, kommt somit nicht in Frage,da es vorwiegend Männer betrifft und bevorzugt Plattenepithel- und kleinzellige Karzinome hervorruft (Kreyberg 1961 zitiert nach Hackl 1973).

Diese Überlegungen sind nicht unwidersprochen geblieben (Hort und Schmitt-Gräff 1979). Bezüglich der Ätiologie ist zu vermuten,daß Adenokarzinome von Faktoren verursacht werden,die auf Männer und Frauen gleichermaßen wirken. Möglich ist es,daß es zuerst zu einer diffusen Schädigung des Lungenepithels (direkter Angriff) oder zu Lungenfibrosen -bevorzugt in den Oberlappen- kommt,deren Zahlen in den letzten Jahren ebenfalls zunahmen. Eine weitere Möglichkeit könnte darin zu sehen sein,daß zahlreiche Adenokarzinome aus Lungennarben entstehen (Lesch 1979). Lungennarben werden durch die Chemotherapie und Tuberkulosebehandlung bei beiden Geschlechtern immer öfter beobachtet,und damit steigt auch die Zahl der Fälle von Narbenkrebs (Haupt 1973,Spencer 1977 Bd 2 S.826).

Bei der Aufschlüsselung des mittleren Sterbealters nach Typen zeigt sich,daß die höher differenzierten Karzinome vom Typ 1 und 3 auch eine höhere Lebenserwartung haben. Auffällig ist speziell das hohe Sterbealter bei Plattenepithelkarzinomen. Bryson und Spencer (zitiert nach Schulze 1974) geben als mittleres Todesalter an:epidermoide Karzinome 64,3 Jahre,undifferenzierte Plattenepithelkarzinome 60 Jahre,oat-cell-Formen 57,2 Jahre,polymorphzellige Tumoren 60,3 Jahre und Adenokarzinome 63,3 Jahre. Abgesehen davon,daß in dieser neueren Studie aus Wuppertal alle Altersangaben - mitbedingt durch die allgemein gestiegene Lebenserwartung - höher liegen,stimmen die Relationen sehr gut überein. Die Angaben für das durchschnittliche Manifestationsalter der Lungentumoren liegen in ähnlichen Relationen; besonders früh tritt das klein-

zellige Karzinom auf. Berücksichtigt man zusätzlich die Tumorverdoppelungszeiten (Typ 1: 98 Tage, Typ 2: 30 Tage, Typ 3: 187 Tage, Typ 4: 80 Tage),so ist das kleinzellige sicherlich das bösartigste Karzinom und die Prognose bei entsprechender Therapie für das Plattenepithelkarzinom am günstigsten.

Bei Durchsicht der Sektionsstatistiken aus NRW (Hoppe 1974) fällt auf, daß das Adenokarzinom bei den über 60-Jährigen von allen Tumortypen am seltensten gesehen wird,dagegen in frühem Alter sehr häufig vorkommt. Dazu führt Kreyberg (1972) aus,daß der Typ 3.c besonders häufig bei jüngeren Menschen auftritt,schon im dritten Lebensjahrzehnt,wenn andere Adenokarzinome selten sind. Die gleiche Tendenz zeigt die Untersuchung aus Wuppertal auf (Tabelle 4). Andererseits war hier der Anteil der über 80-Jährigen bei den Adenokarzinomen am höchsten,sogar höher als bei den Plattenepithelkarzinomen. Das legt die Vermutung nahe,daß bei den Tumoren auch der Differenzierungsgrad (Grading) - auf den im nächsten Punkt eingegangen wird - für die Malignität des Tumors wichtig ist. Bei hohem Differenzierungsgrad ist die Prognose auch beim Adenokarzinom relativ günstig,bei niedrigem Differenzierungsgrad dagegen trotz relativ langsamer Tumorverdoppelungszeit sehr schlecht (Hainau et al 1977).

4.3. Differenzierungsgrad der Tumoren

Bei den Tumoren des Typ 1 fand sich eine Verteilung von hoch zu mäßig zu gering differenzierten Tumoren von 1 zu 2,6 zu 2,8. Ähnliche Ergebnisse finden sich in der Literatur (Hinson et al 1975:1 zu 2,3 zu 1,8 und Jacques et al 1980:1 zu 1,7 zu 3,1). Bei Plattenepithelkarzinomen nimmt mit abnehmendem Differenzierungsgrad das Ausmaß der Keratinisierung bis zum völligen Fehlen ab,und dabei geht die Zahl der Interzellularbrücken zurück. Gelegentlich kann es Schwierigkeiten bereiten und eine Ermessensfrage sein,gering differenzierte nicht verhornende Plattenepithelkarzinome von kleinzelligen Karzinomen abzugrenzen.

In der Literatur finden sich meistens etwas häufiger nicht verhornende als verhornende Plattenepithelkarzinome (Haupt und Fuchs 1966: 1:0,7, Hackl 1970: 1:0,7, Hürzler 1972: 1:0,8). In Wuppertal gab es 31 nicht verhornende und 40 verhornende Plattenepithelkarzinome (Tabelle 5);das entspricht einer Relation von 1:1,3. Ob diese Unterschiede zufällig durch Unterschiede im Untersuchungsgut oder durch verschieden intensive Durchmusterung der Präparate bedingt sind,oder ob der Anteil der verhornenden Plattenepithelkarzinome in letzter Zeit eine ansteigende Tendenz aufweist,bleibt unklar.

Bei dem "Grading" der Adenokarzinome vom Typ 3.a und 3.b ergab sich die gleiche Verteilung (1:2,5:2,9) wie bei den Plattenepithelkarzinomen (1:2,6:2,8). Damit findet sich,anknüpfend an den Punkt 4.2. eine Vergleichsmöglichkeit der Tumoren vom Typ 1 und bei nunmehr bekannter gleicher Häufigkeit der einzelnen Differenzierungsab-

stufungen. Dabei zeigt sich,daß mit abnehmendem Differenzierungsgrad das durchschnittliche Sterbealter absinkt. Bei gut differenzierten Tumoren liegt es bei 74,8 Jahren,bei mäßig differenzierten bei 65,9 Jahren und bei gering differenzierten bei 61,5 Jahren. Die nicht verhornenden und die gering verhornenden Plattenepithelkarzinome haben ungefähr die gleiche Prognose (Wildner 1976). Den hohen Anteil der über 80-Jährigen (12,5%) beim Adenokarzinom (Tabelle 4) machen fast ausschließlich hoch differenzierte Tumoren aus.

4.4. Tumorlokalisation

Bei der Beurteilung der Lokalisation maligner Lungentumoren müssen die Proportionen beider Lungenflügel berücksichtigt werden. Die rechte Lunge vollbringt 54% der Atemleistung,macht 55% des Gewichts aus und enthält 54% des Lungenvolumens. In dieser Größenordnung bewegen sich auch die Angaben über den Tumorbefall der rechten Lungenhälfte (Leschke 1957: 57%, Zeidler und Lindner 1973: 53%, Schulze 1974: 55%, Eckert et al 1978: 56%). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen mit 62% eine Überbetonung der rechten Lungenseite und hier besonders des rechten Oberlappens (Abbildung 7). Die Verteilung in den anderen Lappen und im Stammbronchus entspricht in etwa den in der Literatur gefundenen Angaben. Neben den Grössenverhältnissen ist wahrscheinlich noch der leichtere Zugang für inhalationsfähige Stoffe in die rechte Lungenhälfte (Bifurkationswinkel) für den häufigeren Befall verantwortlich.

Die durchschnittlichen Volumenprozente von Ober-, Mittel- und Unterlappen weisen beim Mann ein Verhält-

nis von 38,4% zu 14,9% zu 46,7% und bei der Frau von 38,2% zu 15,9% zu 45,7% auf (Abey zitiert nach Schulze (1974). In der Literatur findet sich allerdings fast ausnahmslos im rechten Oberlappen eine höhere Tumorrate als im rechten Unterlappen (Leschke 1957, Zeidler und Lindner 1973, Spencer 1977 Bd 2 S.799, Held und Ringswandl 1977, Eckert et al 1979). Auch im Wuppertaler Sektionsgut fand sich als bevorzugte Lokalisation der rechte Oberlappen. Eine eindeutige Erklärung für dieses Phänomen läßt sich nicht geben. Eine gewisse Rolle könnte auch die kürzere zurückzulegende Wegstrecke spielen. Dafür spricht auch,daß sich Tumoren häufig im Stammbronchus fanden.

Die Bevorzugung des rechten Oberlappens ist bei allen Tumortypen deutlich (Tabelle 6) und wird auch von Schulze (1974) beschrieben. Bei Typ 3 ist auffällig,daß die beiden Oberlappen häufiger befallen sind als bei allen anderen Typen. Meyer und Liebow (zitiert nach Spencer 1977 Bd 2 S.817) fanden heraus,daß eine chronische Fibrose mit atypischem Epithelwachstum bevorzugt in den oberen Lungenlappen entsteht. Auf die Bedeutung der Fibrose als Ursache für Adenokarzinome wurde oben schon hingewiesen.

Festzuhalten bleibt demnach:die Verteilung der Tumoren zwischen rechter und linker Lungenhälfte beträgt etwa 2 zu 1,der Befall des rechten Oberlappens ist sehr hoch. Durch anatomische und physiologische Gegebenheiten allein läßt sich dies nicht erklären. In der Literatur gibt es gleiche Beobachtungen,die allerdings nicht so ausgeprägt sind (Hort und Schmitt-Gräff 1979).

4.5. Beurteilung des Klassifizierungsschemas der WHO

Das Problem der Klassifizierung maligner Lungentumoren war bis zum Erscheinen der WHO-Richtlinien im Jahr 1967 nicht annähernd gelöst. Es fehlte eine einheitliche, allgemein anerkannte und gebrauchte Klassifizierung, sodaß ein Vergleich verschiedener Studien kaum möglich war. Das lag nicht nur daran, daß die Zahl der Typen variierte. Je nach Untersuchung unterschieden sich auch die Kriterien für die Einordnung in bestimmte Typen. Willis (1961) hält wegen der Heterogenität der Tumoren im histologischen Bild eine Unterteilung der Lungentumoren sogar für ungerechtfertigt. Sehr häufig wurden die Kriterien für die Einteilung nicht dargestellt. Es kann auch nicht erwartet werden, daß in jeder Arbeit über Lungentumoren die Kriterien für die Einteilung in Typen genau definiert werden.

Deshalb ist eine standardisierte Klassifikation mit allgemein bekannter Definition der Einteilungskriterien notwendig, die generell angewendet und anerkannt wird.

Eine solche Klassifikation hat die WHO vorgelegt. Dabei ist sie von der Erkenntnis ausgegangen, daß die Klassifikation die Basis für eine qualitative Untersuchung eines jeden Phänomens ist. Sie ist Element der statistischen Untersuchungen. Einheitliche Definitionen und einheitliche Klassifizierungsschemata sind Grundvoraussetzungen für das Fortschreiten der wissenschaftlichen Erkenntnis (WHO 1967).

Die histologische Klassifikation von Lungentumoren soll für vier Arten von Studien anwendbar sein (Sobin 1972):

1. zur Bestimmung der Natur des Tumors (hinsichtlich Histiogenese und seiner Beziehung zu anderen Tumoren)

2. zur Aufklärung der Ursachen (hinsichtlich ihrer Beziehung zu Berufen,Gewohnheiten,Sitten usw.)
3. zur Beschreibung ihres biologischen Verhaltens (hinsichtlich klinischer,pathogenetischer und prognostischer Aspekte)
4. zur Einschätzung des Wertes der medizinischen Behandlung.

Die WHO geht davon aus,daß der Histopathologe die Schlüsselposition hat,um das "Typing" und "Grading" eines Tumors vorzunehmen,das dann für alle anderen medizinischen Fachgebiete maßgebend ist. Deutlich sieht die WHO,daß auch ihre Einteilung noch nicht endgültig sein kann. Um so wichtiger ist die Anwendung dieser Einteilung, um Anregungen,Meinungen und Ergebnisse vergleichen zu können. Sie soll die Verständigung vereinfachen,nationale und sprachliche Präferenzen abbauen und eine Einheitlichkeit erzielen. Sie muß auf jede Art von Untersuchungsmaterial und von allen medizinischen Fachrichtungen anwendbar sein.

Drei Kriterien soll die Klassifikation erfüllen (WHO 1977):

1. Es soll eine umfassende Einteilungsmöglichkeit gegeben werden,sodaß nur wenige Tumoren unklassifizierbar bleiben.
2. Die Ergebnisse müssen reproduzierbar sein.
3. Es soll ein biologischer Zusammenhang zwischen ähnlich eingeteilten Tumoren bestehen.

Für die Typisierung gilt speziell: Einteilung nach den am höchsten differenzierten Arealen unabhängig von ihrem quantitativen Anteil. Für das "Grading" eines Tumors werden der quantitative und der qualitative Aspekt berücksichtigt (Kreyberg 1971).

Nach zehn Jahren Erfahrung mit der ersten WHO-Klassifikation wurde 1977 auf dem "Meeting on the histological classification on lung tumours" in Genf eine revidierte Fassung vorgelegt,die vermutlich Ende 1981 oder Anfang 1982 erscheinen wird (Sobin,pers. Mitteilung 1981). Die neue Fassung enthält nur noch acht Typen (im Gegensatz zu 13 in der ersten Fassung). Ebenso wurde die Zahl der Untergruppen vermindert,einige Umbenennungen vorgenommen,und das solide Karzinom mit Schleimbildung wird neuerdings nicht mehr zu Typ 4,sondern zu Typ 3 gerechnet. Im wesentlichen bleibt die Klassifikation allerdings unverändert. Dies geschah nicht zuletzt,damit die bisher auf der Grundlage der WHO-Klassifikation angesammelten Daten auch in Zukunft verwendet werden können,ohne daß in jedem Fall eine neuerliche histologische Einteilung erfolgen muß.

Auf die Besonderheiten und Schwierigkeiten bei der Anwendung der WHO-Richtlinien wird bei den vier Haupttypen genauer eingegangen.

Typ 1

Larsson und Zettergren (1976) wiesen darauf hin,daß die von Brandt 1926 beschriebenen "gemischtzelligen Übergangskrebse mit Neigung zu Cylinder- oder Stachelzellbildung" auf Grund der WHO-Kriterien nicht immer als Typ 1 eingeordnet werden können. Das liegt daran,daß die Kriterien für die Einteilung als Plattenepithelkarzinome zwar sehr präzise,aber andererseits sehr eng gefaßt sind. Die Epithelschichtung und die Wirbelbildung konnten keine Berücksichtigung finden.

Bei den gestellten Anforderungen für die Einteilung in Typ 1 kann es schwierig werden,undifferenzierte,nicht verhornende Karzinome abzugrenzen. Kleinzellige Karzinome

des intermediären Zelltyps wurden auch manchmal als "undifferenzierte Plattenepithelkarzinome" bezeichnet. Diese Bezeichnung ist allerdings in sich widersprüchlich. Auch eine Unterscheidung zwischen einigen Plattenepithelkarzinomen mit Arealen von Klarzellen und den Klarzellkarzinomen (4.b) ist nicht einfach (Hinson et al 1975).

Typ 2

Haferzellkarzinome stehen in enger Beziehung zu Karzinoiden (Seydel et al 1975 S.39, Spencer 1977 Bd 2 S.810). Andere Autoren (Hattori et al 1972) sehen in den Haferzellkarzinomen einen speziellen Lungentumortyp mit neurosekretorischen Granula,der zugleich Zellen vom Kulchitsky Typ hat,die es auch beim Karzinoid gibt.

Es ist klar,daß der Typ 2 keine Einheit darstellt. Der Hauptgrund,diese Tumoren in einem Typ zu erfassen, ist praktischer Natur. Bei Routineuntersuchungen kann es sehr schwierig sein,die Untergruppen zu unterscheiden (Hirsch et al 1980). Oft wird vereinfacht vom Haferzelltyp gesprochen,was für viele Chirurgen bedeutet,von einer Radikaloperation Abstand zu nehmen. Alle Untergruppen des Typ 2 zeichnen sich durch eine hohe Malignität aus,das ist allerdings ein klinisches Kriterium. In der Zukunft wird eine bessere Zuordnung möglich und notwendig werden (Kreyberg 1971). Die Übergänge zwischen kleinzelligen und großzelligen Karzinomen sind fließend. Eine klare Trennung ist für die Tumorprognose aber sehr wichtig (Wildner 1976).

Typ 3

Die Hauptschwierigkeiten bei diesem Typ hängen mit der Frage zusammen,was als Tubuli und als drüsenähnliche Strukturen angesehen und wie kleinste Mengen Schleim erkannt werden können. Kreyberg (1971) führt aus,daß sich

das Problem manchmal durch die gleichzeitige Anwesenheit beider Strukturen löst,selbst dann,wenn sie vereinzelt auftreten.

Gering differenzierte Adenokarzinome werden manchmal mit undifferenzierten großzelligen Karzinomen verwechselt.

Die Adenokarzinome bieten noch weitere Besonderheiten. Der Typ des bronchoalveolären Karzinoms ist umstritten. Bennett (1971) führt aus,daß elektronenmikroskopische Studien vermuten lassen,daß dieser Typ histogenetisch einen eigenen Typus darstellt.

Die eigenen Untersuchungen und die Ergebnisse von Larsson (1973) betonen die Bedeutung des "Grading" besonders für die Prognose der Adenokarzinome.

Typ 4

Typ 4 wird von Yesner und Mitarbeitern (1965) als "wastebasket"-Kategorie bezeichnet. Auch das hier benutzte Schema (Abbildung 1) führt nach dem Ausschlußverfahren zur Diagnose großzelliger Karzinome. Die Frage der Zugehörigkeit der großzelligen Karzinome zu anderen Typen ist nicht zweifelsfrei geklärt. Die WHO hat in ihrer neuen Klassifikation von 1977 nur eine Tumorform anders typisiert. Der Typ 3.d,das solide Karzinom mit Schleimbildung,gehörte in der ersten Fassung von 1967 noch zu den großzelligen Karzinomen. Mehrere Autoren sehen eine Zugehörigkeit einiger großzelliger Karzinome zur Gruppe der Adenokarzinome (Spencer 1977 Bd 2 S.822). Manche Studien sehen Beziehungen sowohl zu Tumoren des Typ 1 als auch des Typ 3 (Churg 1978, Kreyberg 1978, Hort und Schmitt-Gräff 1979),andere dagegen engere Zusammenhänge mit Typ 1 (Haupt und Fuchs 1966).

Mischtumoren und Tumoren der Typen 6 bis 8 sind sehr selten,wie unsere Studie und viele andere Untersuchungen

gezeigt haben. Kombinierte Adeno- und Plattenepithelkarzinome sind in Autopsiestudien aus den schon erwähnten Gründen etwas häufiger anzutreffen.

Etwa 60% der Karzinome zeigen keinen uniformen Aufbau. Nach den WHO-Richtlinien muß die Einteilung immer nach den am höchsten differenzierten Tumorarealen erfolgen. Das ist richtig,wenn die Histiogenese im Vordergrund steht,aber anfechtbar,wenn es um klinische Fragestellungen geht,zum Beispiel um das therapeutische Vorgehen. Es ist wichtig etwas über die undifferenzierten Tumoranteile zu wissen,wenn es z.B. um Therapie und Prognose des Krebskranken geht. Dabei wird von der Erkenntnis ausgegangen,daß mit zunehmender Entdifferenzierung des Karzinoms die Prognose schlechter wird. Der Anteil undifferenzierter Karzinome wird bei Anwendung der WHO-Einteilung relativ niedrig sein. Bei den Typen 1 und 3 werden sehr heterogene Tumoren vorkommen (Wildner 1966). Das Ziel einer histologischen Klassifizierung sollte dagegen das Zusammenfassen möglichst uniformer Typen sein,um eine genaue Aussage über Morphologie und Prognose machen zu können. Zu diesem Zweck müßte der überwiegend vorherrschende Zelltyp berücksichtigt werden. Erschwerend wirkt hier,daß der Differenzierungsgrad eines Typs sehr häufig in einem Tumor variiert. Dabei gilt: Je mehr Schnitte gemacht werden, desto öfter finden sich heterogene Strukturen.

Obwohl die meisten Tumoren mit relativ hoher Zuverlässigkeit eingeteilt werden können,wird diese Einteilung erst dann sinnvoll,wenn einzelne Tumortypen charakteristische histiologische und prognostische Eigenschaften haben. Kreyberg (1962) und Schubert (1975) haben das histologische Bild mit den biologischen und prognostischen Eigenschaften verknüpft.

Aus dem bisher Gesagten wird deutlich,daß eine vollständige Zuordnung nicht möglich ist und wohl auch nicht möglich sein kann. So sind z.B. Typ 1 und 2 ätiologisch gesehen eng verwandt,klinisch allerdings völlig verschieden. Die geographische Pathologie der einzelnen Typen ist noch gar nicht bearbeitet worden (Wildner 1976).

Unabhängig davon,welche Klassifikation benutzt wird,ist nicht zu bestreiten,daß selbst erfahrene Pathologen manchmal Schwierigkeiten bei der Einteilung schlecht differenzierter Karzinome haben (Bennett 1971). Darum soll noch kurz auf das Problem der "inter- und intraobserver variability" eingegangen werden. Beide Probleme wird es immer geben; durch sie wird die Aussagekraft histologischer Einteilungen eingeschränkt (Salzer 1967,1971, Feinstein et al 1970, Seydel et al 1975). Hackl (1970) hat die Hauptgründe für die Abweichungen untersucht. Während beispielsweise auf die Tagesverfassung des Untersuchers kein Einfluß genommen werden kann,läßt sich durch Vorgabe klarer einheitlicher Einteilungskriterien und -gruppen die "interobserver variability" senken Jacques et al (1980),sowie Janis et al (1980) führen aus,daß bei strikter Einhaltung der WHO-Kriterien eine Verbesserung der Situation zu erreichen ist. Besonders wichtig sind zwei Punkte:

1. Von Plattenepithelkarzinomen darf nur gesprochen werden, wenn tatsächlich Interzellularbrücken oder Verhornungen nachzuweisen sind,von Adenokarzinomen nur,wenn eindeutige Drüsenareale zu erkennen sind
2. Der Grundsatz der WHO,nach dem differenziertesten Anteil zu klassifizieren muß beachtet werden (Hermanek und Gall 1979).

Die revidierte Fassung der WHO-Richtlinien bietet weniger Freiheit bei der Einteilung als viele andere Schemata

und auch weniger als die WHO-Klassifikation von 1967. Besonders die Typen 1,2 und 3 wurden enger gefaßt. Die Untergruppen des Typ 2 wurden vereinfacht und Typ 3 wurde präziser definiert. Dennoch wird sich eine völlige Übereinstimmung zwischen Untersuchern nie erreichen lassen (Wildner 1976).

Da die WHO-Klassifikation eine Vereinheitlichung und zugleich eine Vereinfachung der Einteilung maligner Lungentumoren bietet,ist sie weltweit akzeptiert und ihre Anwendung propagiert worden (Hermanek und Gall 1979, Jacques et al 1980). Vereinzelt gibt es auch umfangreiche Kritik (Eck et al 1969). Die Richtlinien beinhalten auch in ihrer revidierten Fassung noch Unzulänglichkeiten,aber die meisten malignen Lungentumoren lassen sich exakt einordnen (Hort und Schmitt-Gräff 1979). Die WHO-Klassifikation erfüllt weitgehendst die Forderungen nach umfassender Einteilungsmöglichkeit,Reproduzierbarkeit und biologischer Übereinstimmung. Fast alle Autoren,die sich mit dem Schema auseinandergesetzt haben,brachten aus ihrer Sicht Änderungswünsche verschiedenster Art. In dieser Arbeit wurden ebenfalls Unklarheiten und Kritikpunkte vermerkt. Es ist dabei zu berücksichtigen,daß die WHO-Klassifikation eine Kompromißlösung ist. Sie ist sicherlich in der Fassung von 1977 noch nicht endgültig,obwohl die Überarbeitung einige Verbessserungen gebracht hat,auf die hingewiesen wurde. Sie stellt - nicht zuletzt in Anbetracht der Alternativvorschläge und dessen,was machbar ist - ein einheitliches und häufig angewendetes Einteilungsschema dar,das sich auch in dieser Arbeit bewährt hat.

Demnach bleibt zu hoffen,daß die WHO-Klassifikation noch häufiger benutzt werden wird,sodaß die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien weiter zunimmt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 346 Fälle mit primären Lungentumoren aus den Jahren 1971 bis 1980 untersucht. Die histologische Klassifizierung erfogte an Hand der neuen WHO-Richtlinien,die Ende 1981 oder Anfang 1982 veröffentlicht werden.

Bei 5,25% aller Sektionen fanden sich primäre maligne Lungentumoren. Eine Zunahme während des Untersuchungszeitraums ist festzustellen. Der Anteil der Frauen betrug durchschnittlich 18,8%. Ähnlich hohe Zahlen lassen sich in der Literatur bisher selten finden. Das durchschnittliche Sterbealter lag bei Männern niedriger als bei Frauen. Auch die Häufigkeit der einzelnen Tumortypen ist bei beiden Geschlechtern unterschiedlich. Zwar überwiegt das kleinzellige Karzinom bei beiden Geschlechtern,aber bei Frauen finden sich etwa doppelt so oft Adenokarzinome wie Plattenepithelkarzinome. Das Verhältnis ist bei Männern genau umgekehrt.

In Abhängigkeit von den Tumortypen ergaben sich charakteristische Unterschiede beim Todesalter. Todesfälle in frühem Alter kommen bei Adenokarzinomen häufig,bei Plattenepithelkarzinomen selten vor. Bei den letzteren starben mehr als die Hälfte der Patienten erst jenseits des siebzigsten Lebensjahres. Die meisten Todesfälle gibt es, unabhängig vom histologischen Bild im 7. und 8. Lebensjahrzehnt. Hierbei ist die natürliche Sterbequote ausschlaggebend.

Es konnte gezeigt werden,daß nicht nur die Tumortypen, sondern auch die Tumoruntergruppen und der Differenzierungsgrad des Tumors für seine Entwicklung entscheidend sind.

Verschiedene Möglichkeiten für die häufige Lokalisation

der Karzinome in der rechten Lunge und hier speziell im rechten Oberlappen wurden dikutiert.

Auf die Bedeutung und die Charakteristika der verschiedenen Tumortypen wurde eingegangen. Dabei wurde die WHO-Klassifikation in ihrer neuen Fassung genauer betrachtet.

Bei einem Vergleich mit anderen Einteilungsschemata zeigte sich,daß die WHO-Klassifikation auch in ihrer neuen Fassung noch einige Unzulänglichkeiten bietet. Die Richtlinien erfüllen aber weitgehendst die Forderungen nach umfassenden Einteilungsmöglichkeiten der Tumoren, nach Reproduzierbarkeit und biologischer Übereinstimmung. Das Problem der "observer variability" konnte zum Teil verringert werden.

Die WHO-Klassifikation hat sich in dieser Arbeit bewährt und sollte in Zukunft eine noch weiterreichende Verbreitung und Anwendung erfahren.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Bennett, D.E. 1971: What's in a name? A surgical pathologist looks at cell type and lung cancer. Ann. Thorac. Surg. 12,208-210

Berge, T., Toremalm, N. 1975: Bronchial cancer - A clinical and pathology study. Scand. J. Respir. Dis. 56,109-119

Churg, A. 1973: The fine structure of large cell undifferentiated carcinoma of the lung: Evidence for its relation to squamous cell carcinomas and adenocarcinomas. Hum. Pathol. 9,143-156

Conti, F., Kapanci, Y. 1978: Carcinome bronchique. Ther. Umschau 35,975-978

Eck, H., Haupt, R., Grothe, G. 1969: Die gut- und bösartigen Lungengeschwülste.In:Hdb. Spez. Path. Anat. u. Histol. III/4, 68-90 Springer Verlag Berlin

Eckert, M., Hammann, J., Höhn, D., Schultess, F. 1979: Bronchialkarzinom. Fortschr. Med. 22,1047-1050

Feinstein, A.R., Gelfman, N.A., Yesner, R. 1970: Observer variability in the histopathologic diagnosis of lung cancer. Am. Rev. Resp. Dis. 101,671-684

Gütgemann, A., Kreutzberg, B., Lichtenthäler, J., Savić, B. 1976: Ergebnisse und Erfahrungen zum Bronchialkarzinom. Med. Welt 27,835-839

Hackl, H.
1970:
Zur histologischen Einteilung der Bronchialkarzinome.
Zbl. allg. Path. path. Anat. 113,343-355

Hackl, H.
1973:
Beobachtungen über eine Typenverschiebung des Lungenkrebs im letzten Jahrzehnt.
Med. Welt 24,568-572

Hainau, B., Dombernowsky, P., Hansen, H.H.
1977:
Cell proliferation and histological classification of bronchogenic carcinoma.
J. Nat. Cancer Inst. 59, 1113-1118

Hattori, S., Matsuda, M., Tateishi, R., Nishihara, H.
1972:
Oat-cell carcinoma of the lung.
Cancer 30,1014-1024

Haupt. R., Fuchs, R.
1966:
Die histologischen Typen des Bronchialkarzinoms unter Berücksichtigung der Einteilung nach Kreyberg.
Zbl. allg. Path. 109,485-499

Haupt, R.
1973:
Narbenkrebs der Lunge.In: Abhandlungen moderner Medizin 4
J. A. Barth Leipzig

Held, K., Ringswandl, G.
1977:
Symptome und klinische Befunde beim Bronchialkarzinom in Abhängigkeit vom Tumorstadium (TNM-System).
Med. Klin. 72,357-364

Hermanek, P., Gall, F.G.
1979:
Lungentumoren.
G. Witzstock Verlag Baden Baden

Hinson, K.F.W., Miller, A.B., Tall, R. 1975: An assessment of the WHO of the histologic typing of lung tumors applied to biopsy and resected material. Cancer 35,399-405

Hirsch, F.R., Matthews, M.J., Yesner, R. 1980: Problems in the histologic classification of small cell carcinoma of the lung - An interobserver examination.In: abstracts II. World Conference on lung cancer Copenhagen,Denmark June 9-13 Eds. H.H. Hansen und P. Dombernowsky Excerpta medica Amsterdam

Hoppe, R. 1974: Lungendiagnostik durch die bronchiologische Untersuchungsstelle im Lande NRW. Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten in NRW 6,3-31

Hort, W., Schmitt-Gräff, A. 1979: Pathologie des Bronchialkarzinoms. Therapiewoche 29,8016-8023

Hürzler, D. 1972: Das Bronchialkarzinom aus der Sicht des Bronchologen. Huber Verlag Bern

Jacques, J., Hill, D.P., Shier, K.J., Jindani, A. 1980: Appraisal of the WHO classification of lung tumours. Can. med. Assoc. J. 122,897-901

Janis, M., Matthews, M., Bonfiglio, T., Eggleston, J., Gazdor, A., Goldberg, S., Hirsch, F., Ortega, L. 1980:	Consistency in the diagnosis of small cell carcinoma of lung. In: II. World Conference on lung cancer Copenhagen, Denmark June 9-13 Eds, H.H. Hansen und P. Dombernowsky Excerpta medica Amsterdam
Karrer, K., Wurnig, P. 1966:	Die Verwendbarkeit der histologischen Einteilung des Bronchialkarzinoms für die Klinik. Krebsarzt 325-333
Kreyberg, L. 1962:	Histological lung cancer types. A morphological and biological correlation. Acta Path. et Microbiol. Scand. Suppl.157
Kreyberg L. 1967:	Histological typing of lung tumours. WHO Geneva
Kreyberg L. 1971:	Comments on the histological typing of lung tumours. Acta Path. et Microbiol. Scand. 79 A,409-422
Kreyberg L., Whimster, I.F. 1979:	Controversies in WHO-tumour classification. Br. [illegible]. J. 2,1203-12[illegible]
Larsson, L. 1972:	Pretreatment classification and staging of bronchiogenic carcinoma. Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. Suppl. 1-1[illegible]
Larsson, L., Zettergren, L. 1970:	Histological typing of lung cancer. Acta Path. et Microbiol. Scand. 5_ ,[illegible]-57

Lesch, R.
1979: Das Bronchialkarzinom: Nomenklatur - Morphologie - Präneoplasien. Therapiewoche 29, 7157-7179

Leschke, W.
1957: Das Bronchialkarzinom,seine Häufigkeit,Metastasierung und Frühdiagnose.
Arch. Geschwulstforsch. 11,294-311

Matthews, M.J.
1973: Morphologic classification of bronchiogenic carcinoma.
Cancer Chemotherap. Rep. Part 3,4 299-302

Mitrou, P.S., Fischer, M.
1979: Zytostatische Therapie des Bronchialkarzinoms in Abhängigkeit vom histologischen Typ.
Inn. Med. 6,223-236

Reiniliä, A., Dammert, K.
1974: An attempt to use the WHO typing in the histological classification of lung carcinomas.
Acta Path. et Microbiol. Scand. 82 A,783-790

Salzer, G.
1967: Klinische Überlegungen zur Histologie des Bronchilkarzinoms. Das Fiasko der Klassifizierung.
Thoraxchirurgie 19,423-426

Salzer, G.
1971: Die Problematik der histologischen Klassifizierung des Bronchialkarzinoms.
Thoraxchirurgie 19,423-426

Schubert, G.E.
1975: Pathologie des Bronchilkarzinoms.
Therapiewoche 25,37-41

Schulte, H.D., Irlich, G. 1977:	Das Bronchialkarzinom. Dtsch. Ärzteblatt 67,2447-2451
Schulze, W. 1974:	Geschwülste der Bronchien,Lungen und Pleura.In:Hdb. med. Radiol. IX/4a und 4b Springer Verlag Berlin
Seydel, H.G., Chait, A., Gmelich, J.T. 1975:	Cancer of the lung. J. Wiley&Sons New York
Sobin,L.H. 1972:	Multiplicity of lung cancer classifications. Recent Results in Cancer Research 39,29-33
Sobin, L.H. 1981:	persönliche Mitteilung vom 9.März.
Spencer, H. 1977:	Pathology of the lung. Bd 2 Pergamon Press London
Uehlinger, E. 1971:	Das Lungenkarzinom: Probleme der histologischen Klassifizierung und Metastasierung. Thoraxchirurgie 19,237-241
Vincent, R.G., Pickren, J.W., Lane, W.W., Bross, I., Takita, H., Houten, L., Gutierrez, A.C.,Rzepka, T. 1977:	The changing histopathology of lung cancer. Cancer 39,1647-1655
WHO 1967:	International classification of diseases.In:Manual of the international classification of diseases,injuries and causes of death. 8th revision Geneva

WHO
1977: Report on meeting on the histological classification of lung tumours. Geneva October 24-28

Wildner G.P.
1966: Probleme der klinisch-chirurgischen und histologischen Klassifikation des Bronchialkarzinoms. Dtsch. Gesundheitsw. 21,1829-1839

Wildner, G.P.
1976: Zur Problematik der histologischen Klassifizierung des Bronchialkarzinoms.In:Symposium über den Lungenkrebs 17-20
Akademie-Verlag Berlin

Willis, R.A.
1961: Zusammenfassende Stellungnahme zu den Indices der Lungenkarzinome. Med. J. Australia 12,433

Yesner, R., Gerstl, B., Auerbach, O.
1965: Application of the WHO classification of lung carcinoma to biopsy material.
Ann. thorac. Surg. 1,33-49

Zeidler, D., Lindner, F.
1973: Das Bronchialkarzinom.
Dtsch. Med. Wschr. 98,1099-1104

Herrn Professor Dr. G. E. Schubert danke ich für die Überlassung des Themas und die sehr herzliche und intensive Betreuung bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. F. Torchard danke ich für die Übernahme des Referats und Herrn Dr. Goeckenjan für die des Korreferats.

Lebenslauf

Am 4. April 1955 wurde ich als erstes Kind des Arztes Dr. Friedhelm Brünger und seiner Frau Hannelore geb. Neveling in Wuppertal Elberfeld geboren.
Am Städtischen Gymnasium Wuppertal Süd,Abteilung " Aue " bestand ich im Mai 1973 das Abitur.
Von Oktober 1973 an studierte ich an der Universität Bonn und für ein Jahr an der Cornell University,Ithaca, N.Y.,USA Ernährungswissenschaften. In diesem Fach bestand ich im März 1978 die Diplomprüfung. Seit Mai 1978 arbeite ich an der Universität Bonn an einer Dissertation im Fach Ernährungswissenschaften.
Mit dem Studium der Humanmedizin begann ich im März 1978 an der FU Berlin. Im November 1978 wechselte ich nach Düsseldorf,wo ich im Frühjahr 1979 die ärztliche Vorprüfung und im Frühjahr 1980 den 1.Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand.